



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2006

Diagnose und Therapie von Gelenkprotheseninfektionen

Laffer, R R ; Ruef, C

Abstract: Mittels Gelenkprothese kann bei Patienten mit arthrotisch oder arthritisch destruierten Gelenken (Hüfte, Knie, Schulter und Ellenbogen) Schmerzfreiheit erreicht und gleichzeitig die Mobilität gesteigert werden. Die Gelenkprotheseninfektion gilt als schwerwiegende, implantatassoziierte Komplikation, welche mit erhöhter Morbidität und Gesundheitskosten einhergeht. Pathogenetisch handelt es sich bei der Gelenkprotheseninfektion um eine Fremdkörperinfektion mit Ausbildung eines Biofilms, was die Diagnose und Therapie erschwert. Low-grade-Infektionen einer Gelenkprothese manifestieren sich häufig in Form einer frühen Prothesenlockerung mit oder ohne persistierende Schmerzen. Klinisch ist somit ein Low-grade-Infekt kaum von einem aseptischen Prothesenversagen zu unterscheiden. Die definitive Diagnose einer Gelenkprotheseninfektion kann meistens erst durch die Kombination verschiedener prä- und intraoperativer Untersuchungen gestellt werden. Durch rheumatologische Grundkrankheiten kann das periprotetische Gewebe entzündlich verändert sein, sodass nur der kulturelle Nachweis des Mikroorganismus eine definitive Diagnose erlaubt. Der Therapieerfolg ist einerseits von einer adäquaten chirurgischen Intervention und andererseits von einer antibiotischen Langzeittherapie abhängig. Letztere sollte eine biofilmaktive Substanz enthalten. In diesem Artikel werden Pathogenese, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie einer Gelenkprotheseninfektion diskutiert. Dabei wird der Schwerpunkt auf die diagnostische Abklärung gelegt, zumal diese bei rheumatologischer Grundkrankheit erschwert sein kann.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00393-005-0016-1>

Other titles: Diagnosis and treatment of prosthetic joint infections

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-156141>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Laffer, R R; Ruef, C (2006). Diagnose und Therapie von Gelenkprotheseninfektionen. Zeitschrift für Rheumatologie, 65(1):12-17.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00393-005-0016-1>

Diagnose und Therapie von Gelenkprotheseninfektionen

Mit Hilfe einer Gelenkprothese kann bei Patienten mit arthrotisch oder arthritisch destruierten Gelenken Schmerzfähigkeit erreicht und gleichzeitig die Mobilität gesteigert werden. Im Verlauf des Lebens entwickeln weniger als 10% der Prothesenträger implantatassoziierte Komplikationen, wobei das aseptische Prothesenversagen an erster Stelle steht [17]. Obwohl ein aseptisches Prothesenversagen viel häufiger auftritt als eine Protheseninfektion, gilt letztere als gefürchtete, schwerwiegende Komplikation mit hoher Morbidität und daraus resultierenden Gesundheitskosten. Diese Infektionen sind mit einer protrahierten Hospitalisation und einem erhöhten Risiko einer erneuten Komplikation durch die zusätzlichen chirurgischen Eingriffe und Antibiotikatherapie sowie einem erhöhten Risiko für residuelle funktionelle Einschränkungen verbunden [24]. Die Gesamtkosten einer Revision wegen Gelenkprotheseninfektion übersteigen häufig die geschätzten Kosten von \$ 50.000 pro Prothesenoperation mit entsprechender Nachbehandlung [8, 14].

Aufgrund fehlender prospektiver, randomisierter, kontrollierter Studien mit genügend langer Verlaufskontrolle gibt es keine klar definierten Standards für die Handhabung von Diagnose und Therapie der Gelenkprotheseninfektion. Vielmehr werden diese durch Erfahrungswerte, rechtliche Aspekte (Klage bei Komplikationen) und unterschiedliche Vorgehensweisen der in die Therapie involvierten Fachärzte (Orthopäden, Infektio-

logen, Mikrobiologen) bestimmt. In diesem Übersichtsartikel diskutieren wir die Pathogenese, Diagnostik und Therapie einer Gelenkprotheseninfektion.

Pathogenese

Implantatassoziierte Infektionen werden typischerweise durch Mikroorganismen, welche Biofilme bilden, bedingt [21]. Die häufigsten Mikroorganismen sind:

- Koagulase-negative Staphylokokken (22%),
- *Staphylococcus aureus* (22%),
- *Streptococcus* spp. (14%),
- *Enterococcus* spp. (7%) und
- Gramnegative Stäbchen (25%) [3].

Diese Mikroorganismen leben dicht zusammengedrängt in einer die Implantatoberfläche überziehenden, hydrierten, extrazellulären Matrix („Schleim“), wobei die Mikroorganismen in einen langsam oder nicht wachsenden Zustand (stationäre Form) übergehen. Dieser „Schlummerzustand“ führt zu einer bis zu 1000-fach höheren Resistenz gegenüber wachstumsabhängigen antimikrobiellen Substanzen im Vergleich zu der planktonischen (freilebenden) Form dieser Mikroorganismen [6, 18]. Die Besiedlung des Implantates wird durch die Interaktion zwischen den Mikroorganismen, der Implantatoberfläche und dem Wirt beeinflusst [5]. Bei *Staphylococcus aureus* wird in Anwesenheit eines Fremdkörpers zusätzlich die Inokulationsdosis um das über 100.000-

fache gesenkt, was teilweise durch einen lokal erworbenen Granulozytendefekt bedingt wird [27, 28].

Klinik und Klassifikation

Die Einteilung der Gelenkprotheseninfektionen berücksichtigt den Infektionsweg und den Zeitpunkt der klinischen Manifestation nach Prothesenimplantation [20, 29]. Zu den häufigsten Symptomen der *Frühinfektion* (≤ 3 Monate postoperativ) gehören persistierende Schmerzen, Rötung, Überwärmung, Ödeme, Wundheilungsstörung und Fieber. Bei der *verzögerten Protheseninfektion* (> 3 bis < 24 Monate postoperativ) sind die Hauptmerkmale persistierende oder verstärkte Gelenkschmerzen und ein frühes Prothesenversagen, wobei die klinischen Symptome einer Infektion durchaus fehlen können. Entsprechend sind die verzögerten Infektionen schwierig von einem aseptischen Prothesenversagen zu unterscheiden. *Späte Protheseninfektionen* (≥ 24 Monate postoperativ) können sich auf zwei Arten manifestieren,

- akut systemisch im Rahmen einer Sepsis oder
- subakut lokal infolge einer asymptomatischen Bakteriämie.

Während bei den frühen und verzögerten Protheseninfektionen die Keime vorwiegend exogener Ätiologie (perioperativ oder durch bestehende angrenzende Infektionen) sind, sind die Keime bei den

Hier steht eine Anzeige.



Spätinfektionen meistens hämatogener Ätiologie [7, 10].

Diagnostik

Das Problem der Diagnose einer Gelenkprotheseninfektion liegt in der ungenügenden Sensitivität und Spezifität der zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden (klinisch, laborchemisch und radiologisch). Aus diesem Grund wird zur Diagnostik die Kombination von laborchemischen, mikrobiologischen, histopathologischen und bildgebenden Untersuchungen empfohlen [22]. Eine präoperative Diagnostik wäre wünschenswert, zumal dies die Planung des optimalen chirurgischen Vorgehens und den Beginn einer adäquaten Antibiotikatherapie erlauben würde. Die präoperative Gelenkpunktion mit mikrobiologischer und zytologischer Untersuchung kann in einem Teil der Fälle Resultate liefern, die ein aseptisches von einem septischen Prothesenversagen zu unterscheiden helfen.

Laboruntersuchungen

Die Leukozytenzahl und deren Differenzierung ist für die Unterscheidung zwischen Vorhandensein oder Ausschluss einer Infektion nicht genügend aussagekräftig, insbesondere wenn rheumatologische Erkrankungen vorliegen [17]. Auch das C-reaktive Protein (CRP) ist zu wenig spezifisch, da es postoperativ Tage bis Wochen bis zur Normalisierung benötigt. Die wiederholte Bestimmung dieser Parameter kann in der postoperativen Phase erste Hinweise auf das Vorliegen einer Infektion geben, wenn sich die Entzündungsparameter erhöhen. Der Nutzen der Prokalkitonin-Bestimmung bei Patienten mit einer Gelenkprotheseninfektion wurde bislang noch in keiner Studie untersucht. Die Bestimmung der Leukozytenzahl in der Synovialflüssigkeit ist nur bei Patienten ohne entzündliche Gelenkerkrankungen ein sensibler und spezifischer Test zur Diagnose einer Protheseninfektion [12].

Histopathologische Untersuchungen

Die histopathologische Untersuchung des periprotetischen Gewebes zeigt im Allge-

meinen eine Sensitivität von >80% und eine Spezifität von >90% [22]. Der Grad der Gewebeeinfiltration durch Entzündungszellen kann sowohl innerhalb der gleichen als auch zwischen verschiedenen Gewebeproben des gleichen Patienten massiv variieren. Aus diesem Grund sollten die Stellen mit den entzündlichsten Veränderungen ausgewählt und mittels 10 Gesichtsfeldern untersucht werden, um daraus den Durchschnitt des Entzündungsgrades ermitteln zu können [1]. Auch hier stellt sich wieder das Problem, dass bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen die histopathologischen Befunde durch die Grundkrankheit beeinflusst werden.

Mikrobiologische Untersuchungen

Bei der präoperativen mikrobiologischen Diagnostik kann mittels Kultur des Gelenkpunktates in 45–100% der Fälle der Mikroorganismus nachgewiesen werden [22], wobei durch die Inokulation von pädiatrischen Blutkulturflaschen der höchste Nachweis erzielt wird [9]. Kulturen von oberflächlichen Wunden oder Fistulierungen repräsentieren häufig die Haut kolonisierenden Bakterien und können zu einer Fehldiagnose führen. Davon ausgenommen ist der Nachweis von *Staphylococcus aureus* [11].

Die intraoperativ entnommene, periprotetische Gewebekultur ist die beste Nachweismethode und hat eine Sensitivität von 65–94% [2, 13, 16]. Dabei sollten mindestens 3 Gewebeproben zur Kultur aus dem periprotetischen Gewebe entnommen werden [2]. Gewebeabstriche haben eine sehr schlechte Sensitivität und sollten deshalb vermieden werden. Falls klinisch vertretbar, sollte die vorbestehende Antibiotikatherapie mindestens 14 Tage vor Entnahme der Gewebekulturen gestoppt werden [16]. Entsprechend sollte auch die perioperative Antibiotikaphylaxe beim Revisionseingriff erst nach Entnahme der Gewebekulturen erfolgen [24].

Schlussendlich kann die Gelenkprothese selbst nach Entfernung zur Kultur in angereichertes Nährmedium eingelegt werden, wobei eine unsachgemäße Handhabung häufig zu Kontamination führt. Durch die Verwendung der Sonikation

zur Ablösung von Bakterien aus dem Biofilm der Gelenkprothesenoberfläche kann die Sensitivität der Kultur gesteigert werden [23].

Bildgebung

Die konventionelle Radiologie ist nicht sensitiv oder spezifisch zur Diagnostik einer Gelenkprotheseninfektion [19]. Hingegen ist die rasche Entwicklung einer aufgehellten Linie entlang des Prothesenschaftes oder des Knochenzements von >2 mm und/oder der Nachweis schwerer fokaler Osteolysen innerhalb des ersten Jahres nach Prothesenimplantation sehr häufig mit einer Infektion assoziiert. Die radiologische Kontrastmitteluntersuchung des Gelenkspaltes verbessert nochmals die Aussagekraft bezüglich der Stabilität der Prothese. Dabei sind synoviale Ausstülpungen und periprotetische Kontrastmittelanreicherungen typische Zeichen einer Gelenkprotheseninfektion [26].

Die Ultraschalluntersuchung kann zum Nachweis von periprotetischer Flüssigkeit und zur Gelenkpunktion und -drainage genutzt werden. Insbesondere bei der Hüftprotheseninfektion ist diese Untersuchungstechnik nützlich.

Die Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc hat eine hervorragende Sensitivität, aber eine niedrige Spezifität zur Diagnostik einer Gelenkprotheseninfektion [4, 15]. Da innerhalb des ersten postoperativen Jahres der periprotetische Knochenumbau erhöht ist, kann mittels Szintigraphie nicht zwischen einem aseptischen und einem infektiösen Prothesenproblem unterschieden werden. Die Antigranulozytenszintigraphie (^{99m}Tc -markierte Antikörper) weist eine Sensitivität von etwa 80% auf. Die Spezifität der nuklearmedizinischen Untersuchungen in der Diagnostik der Gelenkprotheseninfektion ist ungenügend.

Die Computertomographie (CT) ist in der Darstellung des Gelenkspaltes sensibler als die konventionelle Radiologie. Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat den Vorteil der besseren Darstellung der Weichteile im Vergleich zu den anderen Methoden der Bildgebung. Ein wichtiger Nachteil beider Untersuchungstechniken (CT und MRT) sind die Interfe-

Z Rheumatol 2006 · 65:12–17
DOI 10.1007/s00393-005-0016-1
© Springer Medizin Verlag 2006

R. Laffer · C. Ruff

Diagnose und Therapie von Gelenkprotheseninfektionen

Zusammenfassung

Mittels Gelenkprothese kann bei Patienten mit arthrotisch oder arthritisch destruierten Gelenken (Hüfte, Knie, Schulter und Ellenbogen) Schmerzfreiheit erreicht und gleichzeitig die Mobilität gesteigert werden. Die Gelenkprotheseninfektion gilt als schwerwiegende, implantatassoziierte Komplikation, welche mit erhöhter Morbidität und Gesundheitskosten einhergeht. Pathogenetisch handelt es sich bei der Gelenkprotheseninfektion um eine Fremdkörperinfektion mit Ausbildung eines Biofilms, was die Diagnose und Therapie erschwert. Low-grade-Infektionen einer Gelenkprothese manifestieren sich häufig in

Form einer frühen Prothesenlockerung mit oder ohne persistierende Schmerzen. Klinisch ist somit ein Low-grade-Infekt kaum von einem aseptischen Prothesenversagen zu unterscheiden. Die definitive Diagnose einer Gelenkprotheseninfektion kann meistens erst durch die Kombination verschiedener prä- und intraoperativer Untersuchungen gestellt werden. Durch rheumatologische Grundkrankheiten kann das periprotektische Gewebe entzündlich verändert sein, sodass nur der kulturelle Nachweis des Mikroorganismus eine definitive Diagnose erlaubt. Der Therapieerfolg ist einerseits von einer adäquaten chirurgischen Intervention und andererseits von einer antibiotischen Langzeittherapie abhängig. Letztere sollte eine biofilmbildende Substanz enthalten.

In diesem Artikel werden Pathogenese, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie einer Gelenkprotheseninfektion diskutiert. Dabei wird der Schwerpunkt auf die diagnostische Abklärung gelegt, zumal diese bei rheumatologischer Grundkrankheit erschwert sein kann.

Dabei wird der Schwerpunkt auf die diagnostische Abklärung gelegt, zumal diese bei rheumatologischer Grundkrankheit erschwert sein kann.

Schlüsselwörter

Gelenkprotheseninfektion · Biofilm · Diagnose · Therapie

Diagnosis and treatment of prosthetic joint infections

Abstract

Prosthetic replacement surgery for hip, knee, shoulder, and elbow joints has become commonplace due to the great success of these procedures in restoring function to persons disabled by arthritis. One of the most feared complications is prosthetic joint infection, which is associated with significant morbidity and health care costs. The pathogenesis of prosthetic joint infections is influenced by microorganisms growing in biofilms, making these infections difficult to diagnose and eradicate. Low-grade infections are often manifest as

early loosening with or without pain. They are therefore difficult to distinguish from aseptic failure. For an accurate diagnosis of prosthetic joint infections, a combination of preoperative and intraoperative tests is usually needed. Underlying rheumatologic disease can lead to periprosthetic inflammatory changes in tissue. Therefore, only the culture of the microorganism is definitive proof of infection. Successful treatment requires long-term antimicrobial therapy, ideally with an agent acting on adhering stationary-phase microorga-

nisms, combined with an adequate surgical procedure.

In this article, the epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of prosthetic joint infections are reviewed. We focus on difficult diagnostic aspects in the context of underlying rheumatologic disease.

Keywords

Prosthetic joint infection · Biofilm · Diagnosis · Treatment

Tabelle 1

**Therapie von Gelenkprotheseninfektionen (Dosis für Patienten mit normaler Nierenfunktion).
(Adaptiert nach Trampuz et al. [22])**

Mikroorganismen		Antibiotika	Dosis
Staphylococcus aureus oder Koagulase-negative Staphylokokken	Methicillin-sensibel	Flucloxacillin	2 g i. v. alle 6 h
		plus Rifampicin	450 mg alle 12 h
		Nach 2 Wochen Wechsel auf:	
		Ciprofloxacin oder	750 mg p. o. alle 12 h
		Levofloxacin oder	500 mg p. o. alle 12 h
		plus Rifampicin	450 mg p. o. alle 12 h
	Methicillin-resistent	Vancomycin	1 g i. v. alle 12 h
		plus Rifampicin	450 mg alle 12 h
		Nach 2 Wochen Wechsel auf:	
		Ciprofloxacin oder	750 mg p.o. alle 12 h
		Levofloxacin oder	500 mg p. o. alle 12 h
		plus Rifampicin	450 mg p. o. alle 12 h
Streptococcus spp. (außer S. agalactiae)		Penicillin G oder	5 Mio. IE i. v. alle 6 h
		Ceftriaxon	2 g i. v. alle 24 h
		Nach 4 Wochen Wechsel auf:	
		Amoxicillin	750–1000 mg p. o. alle 8 h
Enterococcus spp.	Penicillin-sensibel	Amoxicillin	2 g i. v. alle 4–6 h
		plus Gentamicin	5 mg/kg i. v. alle 24 h
		Nach 2–4 Wochen Wechsel auf:	
		Amoxicillin	750–1000 mg p. o. alle 8 h
Enterobacteriaceae (z. B. E. coli)	Chinolon-sensibel	Ciprofloxacin	750 mg p. o. alle 12 h
Nonfermenter (z. B. Pseudomonas aeruginosa)		Cefepim oder	2 g i. v. alle 6 h
		Ceftazidim	2 g i. v. alle 6 h
		plus Gentamicin	5 mg/kg i. v. alle 24 h
		Nach 2–4 Wochen Wechsel auf:	
		Ciprofloxacin	750 mg p. o. alle 12 h

renzen, die durch die Metallimplantate auftreten. Bezüglich der Diagnostik von Protheseninfektionen mittels Positronen-emissionstomographie (PET) sind noch weitere Evaluationen nötig.

Therapie

Zur Behandlung einer Gelenkprotheseninfektion wird die Prothese zweizeitig ausgetauscht mit Entfernung des gesamten Fremdmaterials (Prothese und Knochenzement), kombiniert mit einer zeitlich begrenzten Antibiotikatherapie [3]. Ist dies nicht möglich, kann mittels lebenslanger, peroraler, antibiotischer Therapie in vielen Fällen eine Suppression der Infektion herbeigeführt werden.

Zimmerli et al. haben in den letzten Jahren einen therapeutischen Algorithmus zur Behandlung von Protheseninfektionen entwickelt [7, 10, 27], welcher validiert wurde und nach dem ersten Therapieversuch eine hervorragende Erfolgsrate von 83–88% zeigte [7, 10]. Basis dieser erfolgreichen Behandlungsstrategie bildet die Kombination einer optimierten chirurgischen Intervention mit einer adäquaten antibiotischen Therapie, welche die Biologie der Bakterien im Biofilm berücksichtigt. Die chirurgische Therapie berücksichtigt den Zustand der Prothese, der periprotetischen Weichteile, die Dauer der klinischen Symptomatik sowie die Resistenzlage der nachgewiesenen Keime [7, 20, 26].

Auch das Vorliegen einer immunsuppressiven Therapie wird berücksichtigt. Gemäß dem Algorithmus von Zimmerli et al. wird bei Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie (Anti-TNF- α , Steroide >50 mg/Tag) ein zweizeitiger Prothesenwechsel ohne Spacer und mit langem Intervall (mindestens 8 Wochen) zwischen beiden Eingriffen empfohlen. Ist jedoch das Risiko einer Reinfektion erhöht (z. B. persistierender Infekt trotz adäquater Therapie) oder keine funktionelle Verbesserung nach Revisionsoperation zu erwarten, sollte eine ersatzlose Entfernung des Fremdmaterials erwogen werden.

Bei Patienten ohne Immunsuppression mit mittelschwerem bis schwerem Weichteildefekt (z. B. Abszess, Fistulierung) soll ein zweizeitiger Prothesenwechsel (inter-

mittierend Spacer) mit kurzem Intervall (2–4 Wochen) durchgeführt werden. Der einzeitige Prothesenwechsel ist für infektbedingte Prothesenlockerung ohne oder mit leichtem Weichteildekt vorgesehen, während das Belassen der Prothese nur für akut aufgetretene frühe (<3 Monate nach Prothesenimplantation) oder späte (>24 Monate nach Prothesenimplantation) Protheseninfektionen (Symptombdauer <3 Wochen) und postoperative Wundheilungsstörungen gedacht ist. Wird die Prothese belassen, sind ein chirurgisches Débridement (Synovektomie) und eine Spüldrainage notwendig.

Antimikrobielle Therapie

Die vorgeschlagene Antibiotikatherapie sollte bei Hüft- und Schulterprotheseninfektionen für die Dauer von 3 Monaten und bei Knieprotheseninfektionen für 6 Monate durchgeführt werden. Die Therapie wird initial 2–4 Wochen intravenös durchgeführt und anschließend peroral fortgesetzt.

Bei zweizeitigem Prothesenwechsel mit langem Intervall, mit oder ohne Spacer, wird eine 6-wöchige Therapie vorgeschlagen, die initial ebenfalls 2–4 Wochen intravenös zu erfolgen hat. Nach 10- bis 14-tägiger Antibiotikapause kann die Prothesenreimplantation vorgenommen werden, wobei intraoperativ nochmals mindestens 3 Gewebeprobe zur Kultur entnommen werden sollten. Nach Gewebeatnahme kann die vorangegangene Antibiotikatherapie bis zum definitiven negativen Kulturresultat wieder aufgenommen werden. Bei persistierendem Nachweis der Mikroorganismen hat die adäquate Therapie zur Vervollständigung der oben genannten Therapiedauer 3–6 Monate zu erfolgen [7, 10]. Die Antibiotikatherapie hat beim zweizeitigen Prothesenwechsel mit kurzem Intervall, beim einzeitigen Prothesenwechsel und beim Belassen der Prothese initial für 2–4 Wochen intravenös und anschließend zur Vervollständigung der 3- bzw. 6-monatigen Therapiedauer peroral zu erfolgen.

Die antibiotische Therapie muss entsprechend des Keimnachweises erfolgen, wobei Rifampicin als biofilmbreakende Substanz bei den Staphylokokkeninfektionen eine zentrale Rolle zukommt. Da eine ra-

sche Resistenzentwicklung gegenüber Rifampicin auftreten kann, hat die Therapie immer in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum, vorzugsweise einem Fluorochinolon, zu erfolgen [25].

■ **Tabelle 1** enthält eine Übersicht über die antibiotischen Therapien am häufigsten nachgewiesenen Mikroorganismen.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. C. Ruef

Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Haldenbachstrasse 14, 8091 Zürich, E-Mail: christian.ruef@usz.ch

Interessenkonflikt: Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Athanasou NA, Pandey R, de Steiger R et al. (1995) Diagnosis of infection by frozen section during revision arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 77:28–33
- Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ et al. (1998) Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol* 36:2932–2939
- Brause B (2005) Infections with prostheses in bones and joints. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Principles and practice of infectious diseases*, 6. WB Saunders, Washington/DC, pp 1332–1337
- Corstens FH, van der Meer JW (1999) Nuclear medicine's role in infection and inflammation. *Lancet* 354:765–770
- Darouiche RO (2001) Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. *Clin Infect Dis* 33:1567–1572
- Donlan RM (2002) Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 8:881–890
- Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W (2004) Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection* 32:222–228
- Hebert CK, Williams RE, Levy RS, Barrack RL (1996) Cost of treating an infected total knee replacement. *Clin Orthop* 331:140–145
- Hughes JG, Vetter EA, Patel R et al. (2001) Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. *J Clin Microbiol* 39:4468–4471
- Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W (2005) Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes of a single centre. *Clin Microbiol Infect* 11:679–681
- Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW (1978) Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *Jama* 239:2772–2775

- Mc Carty D (2001) Synovial fluid. In: Koopmann WJ (ed) *A textbook of rheumatology*, 14th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia/PA, pp 83–104
- Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA (2000) Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. *Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service. Arch Orthop Trauma Surg* 120:570–574
- Sculco TP (1993) The economic impact of infected total joint arthroplasty. *Instr Course Lect* 42:349–351
- Smith SL, Wastie ML, Forster I (2001) Radionuclide bone scintigraphy in the detection of significant complications after total knee joint replacement. *Clin Radiol* 56:221–224
- Spanghel MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP (1999) Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 81:672–683
- Steckelberg JM, Osmon DR (2000) Prosthetic joint infection. In: Bisno AL, Waldvogel FA (eds) *Infection associated with indwelling medical devices*, 3rd edn. Am Soc Microbiol, Washington/DC, pp 173–209
- Stewart PS, Costerton JW (2001) Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 358:135–138
- Tigges S, Stiles RG, Roberson JR (1994) Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 163:377–380
- Trampuz A, Zimmerli W (2005) Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly* 135:243–251
- Trampuz A, Osmon DR, Hanssen AD et al. (2003) Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. *Clin Orthop* 414:69–88
- Trampuz A, Steckelberg JM, Osmon DR et al. (2003) Advances in the laboratory diagnosis of prosthetic joint infection. *Rev Med Microbiol* 14:1–14
- Tunney MM, Patrick S, Curran MD et al. (1999) Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol* 37:3281–3290
- Widmer AF (2001) New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis* 33 [Suppl 2]:94–106
- Zimmerli W (1995) Role of antibiotics in the treatment of infected joint prosthesis. *Orthopade* 24:308–313
- Zimmerli W, Ochsner PE (2003) Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection* 31:99–108
- Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE (1982) Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 146:487–497
- Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA (1984) Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 73:1191–1200
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE (2004) Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 351:1645–1654